

なし

#### 学会発表

1. 宮川一平、齋藤和義、岩田 慈、山岡邦宏、中山田真吾、中野和久、名和田雅夫、水野泰志、園本格士朗、田中良哉

治療抵抗性腸管ベーチェット病(BD)20例に対する Infiximab(IFX)両方の継続率、有効性、安全性の検討

第 57 回 日本リウマチ学会

2013 年 4 月 (京都)

2. 宮川一平、齋藤和義、山岡邦宏、中山田真吾、中野和久、平田信太郎、福與俊介、園本格士朗、久保智史、田中良哉

治療抵抗性腸管ベーチェット病(BD)20例に対する Infiximan(IFX)療法の継続率、有効性、安全性の検討

第 46 回 九州リウマチ学会

2013 年 9 月 (佐賀)

3. 宮川一平、齋藤和義、岩田 慈、山岡邦宏、平田信太郎、辻村静代、名和田雅夫、田中良哉

治療抵抗性腸管ベーチェット病に対する TNF 阻害療法の効果

第 55 回日本リウマチ学会 (国際ワークショップ) 2011 年 7 月 神戸

4. 宮川一平、齋藤和義、岩田 慈、山岡邦宏、澤向範文、平田信太郎、名和田雅夫、田中良哉

既存治療抵抗性腸管 Behçet's disease に対する抗 TNF- $\alpha$  抗体 Infiximab の有効性・安全性

第 39 回日本臨床免疫学会 2011 年 9 月 東京

#### 2) 海外

口頭発表 2 件

原著論文による発表 2 件

それ以外 (レビュー等) の発表 0 件

#### 論文発表

1. Iwata S, Saito K, Yamaoka K, Tsujimura S, Nawata M, Hanami K, Tanaka Y. Efficacy of combination therapy of anti-TNF- $\alpha$  antibody infliximab and methotrexate in refractory enterobehçet's disease.

Mod Rheumatol. 21(2):184-91, 2011

2. Choo Q-Y, Ho PC, Tanaka Y, Lin H-S. Histone deacetylase inhibitors MS-275 and SAHA induced growth arrest and suppressed lipopolysaccharide-stimulated NF- $\kappa$ B p65 nuclear accumulation in human rheumatoid arthritis synovial fibroblastic E11 cells. *Rheumatology* (2010) 49, 1447-1460

#### 学会発表

1.Saito K, Miyagawa I, Iwata S, Yamaoka K, Hirata S, Nawata M, Tanaka Y

Study on the safety and efficacy of Infiximab (IFX), an anti-TNF- $\alpha$  antibody, in patients with refractory intestinal-Behçet's disease (BD)

第 13 回 欧州リウマチ学会 (EULAR) 2012 年 6 月 6-9 日 Berlin (MESSE BERLIN South Entrance)

2.Saito K, Miyagawa I, Iwata S, Nawata M, Tanaka Y

Study on the safety and efficacy of Infiximab (IFX), an anti-TNF-alpha antibody, in patients with refractory intestinal-Behçet's disease (BD)

15 th International Conference on Behçet's Disease 2012 年 7 月 13-15 日 横浜

H. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業  
（難治性疾患克服研究事業））分担研究報告書

神経ベーチェット病の治療のガイドライン

研究分担者 廣畑 俊成 北里大学医学部膠原病感染内科  
菊地 弘敏 帝京大学医学部内科  
桑名 正隆 慶応義塾大学医学部内科  
沢田 哲治 東京医科大学リウマチ膠原病内科  
永渕 裕子 聖マリアンナ医科大学リウマチ膠原病アレルギー内科  
岳野 光洋 横浜市立大学医学部病態免疫制御内科  
石ヶ坪良明 横浜市立大学医学部病態免疫制御内科

研究要旨

我々はこれまで集積した急性型神経ベーチェット病（ANB）症例の2008年10月までの治療経過についてさらにアンケートを行った。80%以上で急性期に中等量以上のステロイドが投与され、パルス療法は約30%の症例で行われ、すべて寛解導入できていた。ANBの約30%においてシクロスポリン（2例はFK 506）が使用されていたが、その後のANBの発作の再発率はシクロスポリン非使用群で有意に高かったが、シクロスポリン非使用例のANBではコルヒチンを使用されている例で有意に再発が少なかった。一方、これまで集積した慢性進行型神経ベーチェット病症例（CPNB）に2008年以降新規に診断された症例を加えた37症例ではメトトレキサート（MTX）とインフリキシマブはそれぞれ28例と11例で投与されていた。MTX投与例では28例中5例が「寝たきり」にまで進行していたが、MTX非投与例では9例中3例が「寝たきり」で5例が死亡していた。インフリキシマブ投与例は全例でMTXが併用されていたが、インフリキシマブの併用の有無で病状の進行の有無に対して有意差はなかった。Kaplan-Meier解析においては、MTXは患者の死亡を有意に抑制した。以上より、CPNBにおいては診断されたら可及的早期にMTXを開始すべきであることが示された。

A. 研究目的

ベーチェット病の特殊病型である腸管ベーチェット、血管ベーチェット、神経ベーチェットは時に患者の生命予後を左右する重篤な病態でありながら、その診断と治療方法は未だ確立していない。特殊病型の診療のガイドラインを作成することはベーチェット病の予後の改善に大きく貢献するものである。然るに、神経ベーチェットを含む特殊病型について、過去の文献にはエビデンスレベルの高いもの

は見当たらない。我々は、前期の研究において、1988年から2008年までに神経症状をきたしたベーチェット病患者についての多施設後向きコホート調査を行ない、これまでに急性型神経ベーチェット（ANB）および慢性進行型神経ベーチェット（CPNB）の診断基準案を作成した。今期の研究においては、ANBの再発予防に関して、種々の薬剤がどのような役割を果たすかについて検討した。さらに、CPNBの予後に関して、種々の薬剤がどの

ような役割を果たすかについて検討した。特にメトトレキサート (MTX) の効果について詳細に検討した。

## B. 研究方法

1988年以降2008年までに、研究班に属する施設（横浜市立大学医学部附属病院、帝京大学医学部附属病院、東京医科大学附属病院、聖マリアンナ医科大学附属病院、慶應義塾大学医学部附属病院、北里大学病院）とその関連施設において入院または外来治療を行ったベーチェット病患者で神経症状を呈したものについて収集した調査票で、ANBと診断されたものについて2010年までの経過について追跡調査を行った。CPNBについては、各施設で1988年以降2008年までに診断されたもの、および2008年以降に新たにCPNBと診断され治療開始された症例を対象とし、2013年までの経過について追跡調査を行った。これらを基にして、種々のパラメーターがANBの再発に対して及ぼす影響やCPNBの予後に及ぼす影響をKaplan-Meier法やCox比例ハザードモデルを用いて検討した。（倫理面への配慮）

患者の個人情報漏洩することなく、プライバシーが保護されるように細心の注意を払う。2008年7月に改定された厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、研究内容については原則として各施設の倫理委員会の承認を受けることとする。

## C. 研究結果

ANB 61例中20例でシクロスポリンが使用されていた。シクロスポリン使用例と非使用例の両群においては約80%以上で急性期中等量以上のステロイドが投与され、パルス療法は約30%の症例で行われてすべての症例で急性期の発作は改善していた。その後の

ANBの発作の再発率はシクロスポリン使用群で有意に低かった (HR 0.1177 [ 95%CI 0.0064-0.6027],  $p=0.0064$ )。ANB 61症例においては、コルヒチンがその後の再発予防を抑制する傾向が見られた (HR 0.2893 [ 95%CI 0.0435-1.1316],  $p=0.0775$ )。特に、シクロスポリン非使用 ANB 41症例において、コルヒチンがその後の再発予防を有意に抑制した (HR 0.1758 [ 95%CI 0.0093-0.9728],  $p=0.0457$ ) (図1)。

一方、CPNB 症例 37例において、メトトレキサート (MTX) とインフリキシマブはそれぞれ28例と11例で投与されていた。MTX投与例では28例中5例が「寝たきり」にまで進行していたが、MTX非投与例では9例中3例が「寝たきり」で5例が死亡していた。インフリキシマブ投与例は全例でMTXが併用されていたが、インフリキシマブの併用の有無で病状の進行の有無に対して有意差はなかった。Kaplan-Meier解析においては、MTXはCPNB患者の死亡を有意に抑制した (HR 0.0507 [ 95%CI 0.0077-0.3349],  $p=0.0020$ ) (図2)。また、患者の死亡または寝たきをエンドポイントとした際にも、MTXはこれを有意に抑制した (HR 0.2082 [ 95%CI 0.0607-0.7143],  $p=0.0126$ )。ステロイドパルス療法やアザチオプリン/シクロフォスファミドにはこのような発作予防効果は認められなかった。以上より、CPNBの治療においては、MTXが予後改善の上で優れた効果を発揮することが示された。

## D. 考察

まず、シクロスポリンの使用の有無にかかわらずANBの急性期治療には中等量以上のステロイドが推奨されることが確認された。さらに、シクロスポリン使用ANB患者は非使用例に比して有意に再発率が低いことが明

らかになった。再発した症例はシクロスポリンが再投与されていたことから、ANB 症例に対してはシクロスポリンの投与は決して行うべきではないと結論づけられる。また、このような再発率の有意差があることから、シクロスポリンによって誘発される急性の神経症状は ANB としてとらえるべきであるにせよ、ANB の一つの亜型として診断基準に記載しておくべきであると思われる。

シクロスポリン非使用 ANB についてはコルヒチンが有意に発作を抑制していた。メトトレキサートは後述のように CPNB の進行予防には有用であることが明らかにされているが、ANB の発作予防には有意の効果をもたらさなかった。このことは ANB と CPNB の病態が異なることを裏付けている。

一方、CPNB 患者においては、MTX がその予後の改善において優れた効果を発揮することを確認した。特に MTX を投与されていない 9 例のうち 5 例が死亡しており、その平均年齢は 52 歳と若く、また診断から死亡までの期間は  $8.1 \pm 4.5$  年 (mean  $\pm$  SD) であった。これに対して、MTX を投与されていた 28 症例のうちには死亡例は 1 例もなかった (追跡期間  $7.2 \pm 4.4$  年)。したがって、CPNB と診断した場合にはまず MTX によって治療を行うことが必要であると結論づけられる。

一方、これまでの報告と同様に、ステロイドパルス療法やアザチオプリン/シクロフォスファミドには CPNB の進行を抑制する効果はみとめられなかった。コルヒチンは 14 例で使用されていたが、そのうち 8 例では CPNB の診断以前から使用されていたことから、CPNB の進行抑制効果はないものと考えられた。

インフリキシマブは 11 例で投与されていたが、すべて MTX が併用されていた。これまでに MTX で髄液 IL-6 が十分に低下し

ない症例に対して、インフリキシマブの追加併用が有用であることが報告されている。標的臓器が脳であり、不可逆的障害は絶対避けるべき必要があることから、早期よりインフリキシマブを積極的に併用してゆくことが予後をより一層改善するものと期待される。以上より、ANB と CPNB の治療のガイドライン案を表 1, 2 のようにまとめることができる。

## E. 結論

シクロスポリンによって誘発された ANB ではシクロスポリンの中止でほぼ完全に再発は抑制され、シクロスポリン非使用下に生じた ANB の再発予防にはコルヒチンが有用であると考えられる。一方、CPNB ではまず MTX による治療を行うべきであり、効果不十分な場合は、なるべく早くインフリキシマブの追加併用を行う必要がある。ステロイドの大量療法やアザチオプリン/シクロフォスファミドには有用性がないことから推奨されない。シクロスポリンは NB 全般には禁忌である

## F. 健康危険情報

特記事項なし。

## G. 研究発表

### 1) 論文発表

1. 廣畑俊成: 神経疾患治療ノート 炎症性疾患に伴う神経障害 ベーチェット病。CLINICAL NEUROSCIENCE, 29: 234-235, 2011.
2. 田中住明、星健太、廣畑俊成: Behcet (ベーチェット) 病. Medicina, 48: 214-217, 2011.
4. 廣畑俊成: 膠原病・リウマチ性疾患の最新情報(II) ベーチェット病 ドクターサ

- ロン 55: 298-301, 2011.
5. 廣畑俊成: 目で見るシリーズ ベーチェット病 (Behcet's disease: BD) *Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology* 5: 80-83, 2011.
  6. 廣畑俊成: Behcet 病の病態と炎症性サイトカイン. *炎症と免疫* 19: 58-62, 2011.
  7. 廣畑俊成: ベーチェット症候群 「症候群ハンドブック」、井村裕夫 総編集、福井次矢、辻省次 編集、中山書店、東京、p.631, 2011.
  8. 廣畑俊成: 難治性疾患の今-臨床のピットフォール-ベーチェット病. *Medical Tribune* 2011.7.14, p.46
  9. 廣畑俊成: 第108回日本内科学会講演会 教育講演 12.Behcet 病の診断と治療の進歩. *日内会誌*、100: 2662-2666, 2011.
  10. Hirohata S: Role of bone marrow in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Harjacek M, ed. *Challenges in Rheumatology*. InTech, Rijeka, Croatia. Pp.27-40, 2011.
  11. 廣畑俊成: 神経 Behcet 病、Sweet 病の治療。「神経疾患最新の治療 2012-2014」, 小林祥泰,水澤英洋 編集. 南江堂、東京、p.33-36, 2012
  12. 廣畑俊成: II.リウマチ膠原病 ベーチェット病 「アレルギー・リウマチ膠原病診療 最新ガイドライン」,足立満、笠間毅 編集、総合医学社、東京、p.225-228, 2012.
  13. Hirohata S, Kikuchi H: Changes in biomarkers focused on the difference of disease course or treatment in neuro-Behcet's disease. *Intern Med* 51: 3359-65, 2012.
  14. 廣畑俊成: 19 章リウマチ性疾患、アレルギー性疾患、免疫不全症. 2.リウマチ性疾患 12. Behcet 病 「内科学」,門脇孝、永井良三 総編集,西村書店、東京、p.1279-1282, 2012.
  15. 廣畑俊成: 血管 Behcet 病を見逃さない. *Heart View* 16: 122-126, 2012.
  16. 廣畑俊成: 慢性疾患患者への最新薬物療法の鉄則. VII.膠原病および類縁疾患 Behcet 病. *診断と治療* 100: 338-342, 2012.
  17. 廣畑俊成: 膠原病主要疾患の実地診療 2012 Update -Behcet 病. *成人病と生活習慣病* 42: 987-990, 2012.
  18. Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Nagafuchi H, Kuwana M, Takeno M, Ishigatsubo Y: Clinical characteristics of Neuro-Behcet's disease in Japan: a multicenter retrospective analysis. *Mod Rheumatol* 22: 405-13, 2012.
  19. Kikuchi H, Takayama M, Hirohata S: Quantitative analysis of brainstem atrophy on magnetic resonance imaging in chronic progressive neuro-Behcet's disease. *J Neurol Sci*, 2013, published on line
  20. 廣畑俊成: 血管炎症候群-新しい分類と名称- Variable vessel asculitis: Behcet's Disease. *最新医学* 68: 210-215, 2013
  21. 廣畑俊成: 血管炎-基礎と臨床のクロストーク- VI.その他の血管炎の診断と治療 ベーチェット病 ベーチェット病の診断と治療. *日本臨床* 71: 437-441, 2013.
  22. 廣畑俊成: ベーチェット病 *最新医学* 92: 1284-1295, 2013.
  23. 廣畑俊成: 膠原病診療の最新情報--診断と治療のトピックス--Behcet 病. *Mebio* 30: 82-89, 2013.

24. 廣畑俊成：Close Encounters-臨床神経学と臨床免疫学の曹禺と未来 神経ベーチェット病の現況 BRAIN and NERVE 65:1245-1253, 2013.
  25. 廣畑俊成：第4部疾患としてみた膠原病・リウマチ"膠原病" I.Behçet 病. 「EXPERT 膠原病・リウマチ」改定第3版、住田孝之 編集、診断と治療社、東京、p.278-284, 2013.
  26. 廣畑俊成：膠原病に伴う神経障害。「免疫性神経疾患ハンドブック」,楠進 編集. 南江堂、東京、p.252-260, 2013.
  27. 廣畑俊成: 10.リウマチ性疾患およびアレルギー性疾患 I.リウマチ性疾患 10-11. Behçet 病. 「内科学 (第10版)」,矢崎義雄 総編集、朝倉書店、東京、p.1306-1309, 2013.
  28. 廣畑俊成: 全身性自己免疫疾患 (膠原病) 14.ベーチェット病. 「免疫・アレルギー疾患イラストレイテッド」,田中良哉 編集、羊土社、東京、p.193-198, 2013.
  29. 廣畑俊成: 膠原病・リウマチ性疾患 Behçet 病 「内科学書 (改訂第8版)」,小川聡 総編集、三森経世 編集、中山書店、東京、p.230-233, 2013.
  30. 廣畑俊成：14. Behçet 病 「今日の処方」改訂第5版、浦部晶夫、大田健、川合真一、島田和幸、菅野健太郎 編集、南江堂、東京、p.689-694, 2013.
- 2) 学会発表
1. Takayama M, Asako K, Kikuchi H, Kono H, Hirohata S: Utility of quantitative determination of brainstem atrophy in the diagnosis of chronic progressive type neuro-Behçet's disease. EULAR 2011, London, SAT 0078, 2011.
  2. 高山 真希、浅子 来美、菊地 弘敏、河野 肇、廣畑 俊成：ワークショップ：慢性進行型神経ベーチェット病の診断における脳幹部定量解析の有用性.第55回日本リウマチ学会総会・学術集会、第20回国際リウマチシンポジウム (神戸) p408. 2011.
  3. 廣畑 俊成、菊地 弘敏：シンポジウム：Behçet 病. 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会、第20回国際リウマチシンポジウム (神戸) p.138. 2011.
  4. 廣畑俊成、菊地弘敏、沢田哲治、永渕裕子、桑名正隆、岳野光洋、石ヶ坪 良明：多施設後ろ向きコホート調査に基づく急性型神経および慢性進行型神経ベーチェット病の診断基準の作成. 第52回日本神経学会総会 (名古屋) . P.116, 2011.
  5. Hirohata S, Tomita T, Yoshikawa H: Enhanced expression of flt3 mRNA and increased differentiation of immature plasmacytoid dendritic cells in CD34+ cells of the bone marrow in rheumatoid arthritis. EULAR 2011, London, THU 297, 2011.
  6. Hirohata S: Luncheon Seminar 5-2 Behçet's disease, The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012, Tokyo, p.93, March 31, 2012.
  7. Hirohata S, Kikuchi H, Sawada S, Nagafuchi H, Kuwana M, Takeno M, Ishigatsubo Y: Cyclosporine-related and cyclosporine-unrelated acute neurological events in Behçet's disease. 15<sup>th</sup> International Conference on Behçet's disease. Yokohama, 2012.7.14.
  8. Kikuchi H, Kimura Y, Asako K, Takayama M, Kono H, Ono Y,

- Hirohata S: Infliximab therapy for chronic progressive neuro-Bechet's disease: a 6-year follow-up study. 15<sup>th</sup> International Conference on Behcet's disease. Yokohama, 2012.7.14.
9. Kikuchi H, Takayama M, Kimura Y, Asako K, Kono H, Ono Y, Hirohata S: Efficacy of quantitative analysis of brainstem atrophy on magnetic resonance imaging for diagnosis of chronic progressive neuro-Bechet's disease. 76<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, Washington DC, 2012
  10. 広畑俊成, 菊地弘敏, 沢田哲治, 永渕裕子, 桑名正隆, 岳野光洋, 石ヶ坪 良明: 急性型神経ベーチェット病とシクロスポリンの関係についての検討. 第53回日本神経学会総会(東京). P.76, 2012.5.23
  11. 山口 裕子, 永井 立夫, 小宮 明日香, 荘 信博, 安部 学朗, 天野 雄一郎, 小川 英佑, 有沼 良幸, 和田 達彦, 田中 住明, 広畑 俊成: インフリキシマブの投与後に胆嚢破裂を来した腸管ベーチェットの一例. 第27回日本臨床リウマチ学会(神戸) P 154. 2012.11.23.
  12. 児玉 華子, 和田 達彦, 荘 信博, 天野 雄一郎, 山口 裕子, 安部 学朗, 小川 英佑, 有沼 良幸, 永井 立夫, 田中 住明, 広畑 俊成: 多発関節炎に対してアダリムマブ治療に急性神経ベーチェットを発症した一例. 第23回日本リウマチ学会 関東支部学術集会(東京) 2012.12.1.
  13. 広畑 俊成: ミニレクチャー2 ベーチェット病. 第41回 日本臨床免疫学会総会(下関) 日本免疫学会会誌 36 (5) p 328. 2013.11.28
  14. 高山 真希, 菊地 弘敏, 木村 佳貴, 浅子 来美, 河野 肇, 広畑 俊成: 慢性進行型神経ベーチェット病の診断における脳幹部萎縮の定量解析の有用性. 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会、第22回国際リウマチシンポジウム(京都) p 302. 2013.4.18
  15. 広畑 俊成: 教育研修講演 25 Behcet 病の診断と治療. 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会、第22回国際リウマチシンポジウム(京都) p 245. 2013.4.20
  16. 菊地弘敏, 高山真希, 浅子来美, 河野肇, 斧康雄, 広畑俊成: 慢性進行型神経ベーチェット病早期診断のためのMRIによる脳幹部定量解析. 第54回日本神経学会総会(東京). P.113, 2013.5.30
  17. 菊地 弘敏, 高山 真希, 広畑 俊成: 慢性進行型神経ベーチェット病における脳脊髄液中インターロイキン6が脳幹部萎縮に及ぼす影響. 第41回 日本臨床免疫学会総会(下関) 日本免疫学会会誌 36 (5) p 405. 2013.11.27
- H. 知的財産権の出願、登録状況
1. 特許取得  
該当なし
  2. 実用新案登録  
該当なし
  3. その他  
該当なし



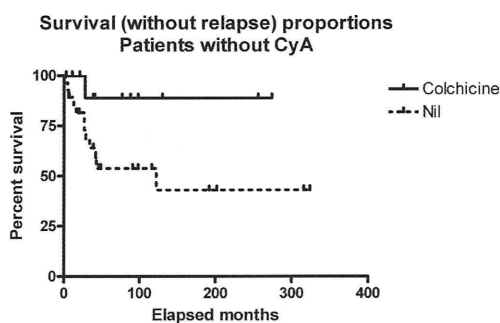


図1 シクロスポリン非使用例ANBの再発率に及ぼすコルヒチンの影響

### Proposed treatment recommendations for chronic progressive neuro-Behcet's disease

1. Start methotrexate and increase the dose so that CSF IL-6 might be below 17 pg/ml up to 16 mg/week.
2. Add infliximab (5mg/kg BW) in case methotrexate alone is not sufficient.
3. High doses of steroid, azathioprine, cyclophosphamide and cyclosporin should not be used.

表2 CPNBの治療ガイドライン案

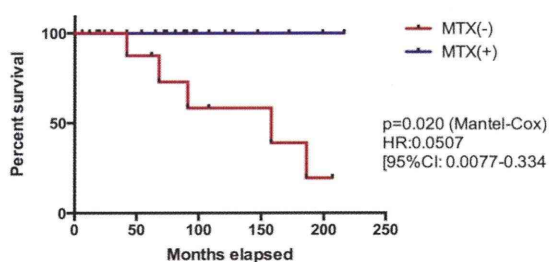


図2 CPNBの生存率に及ぼすMTXの影響

### Proposed treatment recommendations for acute neuro-Behcet's disease

#### Treatment of acute attack

1. More than moderate doses of steroid (prednisolone 30mg-60mg).
2. Steroid pulse therapy, if 1 is not enough to improve the symptoms

*Note: some patients, especially meningitis alone, may improve spontaneously.*

#### Prevention of relapses

1. Discontinue cyclosporin, if it was used
2. Taper steroid gradually and stop if no relapse occurs.
3. Start colchicine and maintain at 1-2mg/day.

表1 ANBの治療ガイドライン案

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

血管型ベーチェット病診療ガイドライン案の作成

研究代表者 石ヶ坪良明（横浜市立大学病態免疫制御内科）  
研究分担者 岳野 光洋（横浜市立大学病態免疫制御内科）  
共同研究者 出口 治子（国立横浜医療センターリウマチ科）  
須田 昭子（横浜南共済病院膠原病リウマチ内科）  
渡邊 玲光（横浜市立大学病態免疫制御内科）  
黒澤美智子（順天堂大学医学部衛生学）  
桑名 正隆（慶応大学大学院医学研究科内科学（リウマチ））  
沢田 哲治（東京医科大学病院リウマチ・膠原病内科）  
菊地 弘敏（帝京大学微生物学講座免疫部門）  
永淵 裕子（聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科）  
齋藤 和義（産業医科大学第一内科）  
廣畑 俊成（北里大学医学部膠原病・感染症内科）

研究要旨

血管ベーチェット病は動脈病変、肺血管病変などしばしば致死に至る可能性があるが、その診断、治療指針はまだ定まっていない。昨年度、過去の血管ベーチェット病に関する英文文献および厚生労働省ベーチェット病研究班施設の105例の臨床解析結果をもとに診療に関するステートメント案の作成を試み、本年度はその案につき継続的に検討した。

診断は厚労省基準（2003年）を満たし、造影CT、MRI/A、PET/CT、肺血流シンチなどの画像診断により静脈、動脈、肺病変を確認する。薬物治療はステロイド、免疫抑制薬が中心で、術後再発が高いことから手術は動脈瘤切迫破裂など緊急性の高いものを適応とし、免疫抑制療法を優先する。ステントなどの血管内治療、抗TNF抗体などの生物学的製剤もオプション治療と位置付けた。また、凝固療法・抗血小板療法施行時には肺血管病変からの致命的出血への注意を喚起したが、日本国内では肺血管病変発症例が少ないことから完全に禁忌としていない。

エビデンスレベルの高い文献はないので、この案をたたき台として、国内のリウマチ内科医、血管外科医の血管ベーチェット病診療医より広く意見を求め、日本の実状にあったガイドラインを作成することを目標にする。

A. 研究目的

血管ベーチェット病は本症の難治性病態のひとつであり、肺血管病変、動脈瘤などは直

接的な死因となり、血管病変の存在はベーチェット病の予後因子にも上げられている。しかし、本邦におけるその臨床像は必ずしも明らかで

なく、治療指針も確立していない。

本研究では、文献および班内施設の血管型ベーチェット病症例の解析結果をもとに日本の実状にあった血管型ベーチェット病診療ガイドライン案の作成を試みた。

## B. 研究方法

1. 準備委員会（岳野、出口、須田）により過去5年間の血管型ベーチェット病に関する英文論文およびその参考文献約170件を検索し、平成23年度の班内6施設105例の血管型ベーチェット病症例の解析結果をもとに、以下の項目についてステートメント案を作成した。

ガイドラインの目的

診断・疫学

定義

疫学

臨床症状（静脈系・動脈系・

肺血管系・心病変）

画像診断（静脈系・動脈系・肺血

管系・心病変）

検査所見（血液検査・遺伝因子）

病理所見・発症機序

鑑別診断

活動性評価

治療

治療目標

薬物療法（免疫抑制療法、生  
物学的製剤、抗凝固療法）

外科的手術

血管内治療

併存病変の治療

2. 平成25年1月19日特殊病型会議を開催し、準備委員会で作成した各ステートメントを参加者全員により9点満点で評価した。

研究班以外の参加者（敬称略）

大関一（新発田病院）、前田英明（日大板橋病院）、廣瀬立夫（埼玉市民病院）、河野肇（帝京大）、土橋浩章（香川大）

3. 電子メールでの意見交換を踏まえ、さらに改訂案を作成した。

## C. 研究結果

表1にステートメント案とその評価、表2に改訂案を示す。

全項目の平均評点は7.16±1.31であったが、動脈病変の画像診断および鑑別診断、外科手術についての評価が低かった。7点未満の項目を中心に改訂を試みた。

## D. 考察

特殊病型会議では、症例数は少ないものの、各施設で動脈病変や心肺血管病変では治療に難渋する例が経験されており、その経験をともに討論された。

診断については「疑い例」も入れるべきとの意見もあったが、現時点では疑い例に対する適用は参考程度にとどめるべきと考えている。腸管型でも腸管型ベーチェット病と単純性潰瘍の異同は意見の分かれるところであり、同様の議論があったが、現在は腸管型ガイドラインとして報告している。

画像診断では動脈の直接穿刺を避ける目的で、血管造影ではIV-DSAを、冠動脈造影より冠動脈CTを推奨に上げた。

また、細菌性動脈瘤、結節性動脈周囲炎および閉塞性病変をきたすBurger病、閉塞性動脈硬化症などを加えた。

治療に関して、すべての症例、特に静脈血栓の症例に免疫抑制治療が必要かとの意見もあり、その適応についても基準を示す必要があるが、現状では対応できていない。また、免疫抑制薬について、原案ではシクロフォスファミド点滴静注療法について記載していた

が、実状に応じてメソトレキサート、シクロスポリンなど選択の幅を広げた。

抗凝固薬、抗血小板薬の使用の是非は、準備委員会ではもっとも問題になった。EULARの推奨では、その有用性は証明されておらず、肺血管病変からの出血のリスクがあるとして、むしろその使用を回避することが勧められている。しかし、研究班の調査ではワーファリンは58.1%に抗血小板薬も加えると82.9%に使用されている。これに伴い8例11回の出血イベントが見られたが、いずれも中止のみで改善した軽症のものであり、肺出血を含め重篤なものは認められなかった。特殊病型会議でもその使用には概ね同意が得られた。ただし、肺血管病変がある場合はその慎重投与とする旨を記載している。

外科手術の項目の術式、素材に関する記載は改定案では削除した。また、術前の免疫抑制療法については、特に大量ステロイド投与時には合併症が懸念されるとの意見があったが、これについては対応できていない。

## E. 結論

文献、研究班データより血管型ベーチェット病診療ガイドラインの原案を作成し、小会議で検討し、改訂案を作成した。

今後、研究班内のリウマチ医だけでなく、血管外科医をまじえたワーキンググループを立ち上げ、今期内の完成を目指す。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 学術論文

#### A. 研究発表

##### (1.論文発表)

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda

A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Behçet disease: evolution of clinical manifestations. *Medicine (Baltimore)*. 2011 Mar;90(2):125-32.

2) Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Characteristics of vascular involvement in Behçet's disease in Japan: a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Jul-Aug;29(4 Suppl 67):S 47-53.

3) Takase K, Ohno S, Ideguchi H, Uchio E, Takeno M, Ishigatsubo Y. Successful switching to adalimumab in an infliximab-allergic patient with severe Behçet disease-related uveitis. *Rheumatol Int*.31(2):243-5, 2011

4) Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Sakai R, Kameda H, Nakajima A, Saito K, Takeno M, Atsumi T, Tohma S, Ito S, Tamura N, Fujii T, Sawada T, Ida H, Hashiramoto A, Koike T, Ishigatsubo Y, Eguchi K, Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, Harigai M. Incidence and Risk Factors for Serious Infection in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor Inhibitors: A Report from the Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Longterm Safety. *J Rheumatol*. 2011 Jul;38(7):1258-64.

5) Nishida T, Shibuya E, Asukata Y, Nakamura S, Ishihara M, Hayashi K, Takeno M, Ishigatsubo Y, Mizuki N. Clinical Course before and after Cataract and Glaucoma Surgery

- under Systemic Infliximab Therapy in Patients with Behçet's Disease. Case Report Ophthalmol. 2(2):189-92, 2011
- 6) Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Nagafuchi H, Kuwana M, Takeno M, Ishigatsubo Y. Clinical characteristics of neuro-Behçet's disease in Japan: a multicenter retrospective analysis. Mod Rheumatol. 2011;22(3):405-13.
  - 7) Hama M, Uehara T, Takase K, Ihata A, Ueda A, Takeno M, Shizukuishi K, Tateishi U, Ishigatsubo Y. Power Doppler ultrasonography is useful for assessing disease activity and predicting joint destruction in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab-preliminary data. Rheumatol Int. 32(5):1327-33, 2012
  - 8) Hama M, Takase K, Ihata A, Ohno S, Ueda A, Takeno M, Ishigatsubo Y. Challenges to expanding the clinical application of musculoskeletal ultrasonography (MSUS) among rheumatologists: from a second survey in Japan. Mod Rheumatol. 22(2):202-8, 2012
  - 9) Hama M, Kirino Y, Takeno M, Takase K, Miyazaki T, Yoshimi R, Ueda A, Itoh-Nakadai A, Muto A, Igarashi K, Ishigatsubo Y. *Bach 1* regulates osteoclastogenesis via both heme oxygenase-1 dependent and independent pathways. Arthritis Rheum. 2012 May;64(5):1518-28.
  - 10) Takase K, Ohno S, Takeno M, Hama M, Kirino Y, Ihata A, Ideguchi H, Mochida Y, Tateishi U, Shizukuishi K, Nagashima Y, Aoki I, Ishigatsubo Y. Simultaneous evaluation of long-lasting knee synovitis in patients undergoing arthroplasty by power Doppler ultrasonography and contrast-enhanced MRI in comparison with histopathology. Clin Exp Rheumatol. 30(1):85-92, 2012
  - 11) Yoshimi R, Hama M, Takase K, Ihata A, Kishimoto D, Terauchi K, Watanabe R, Uehara T, Samukawa S, Ueda A, Takeno M, Ishigatsubo Y. Ultrasonography is a potent tool for the prediction of progressive joint destruction during clinical remission of rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 2013;23(3):456-65.
  - 12) Aoki A, Suda A, Nagaoka S, Takeno M, Ishigatsubo Y, Ashizawa T, Ohde S, Takahashi O, Ohbu S. Preferences of Japanese rheumatoid arthritis patients in treatment decision-making. Mod Rheumatol. 2013;23(5):891-6.
  - 13) Chiba Y, Katsuse O, Takahashi Y, Yoneda M, Kunii M, Ihata A, Ueda A, Takeno M, Togo T, Hirayasu Y. Anti-glutamate receptor  $\epsilon 2$  antibodies in psychiatric patients with anti-thyroid autoantibodies - A prevalence study in Japan. Neurosci Lett. 2013;534: 217-22
  - 14) Kirino Y, Bertsias G, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Sacli FS, Erer B, Inoko H, Emrence Z, Cakar A, Abaci N, Ustek D, Satorius C, Ueda A, Takeno M, Kim Y, Wood GM, Ombrello MJ, Meguro A, Gül

- A, Remmers EF, Kastner DL. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet's disease and epistasis between HLA-B\*51 and ERAP1. *Nat Genet.* 2013;45(2):202-7.
- 15) Kirino Y, Zhou Q, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Ugurlu S, Erer B, Abaci N, Ustek D, Meguro A, Ueda A, Takeno M, Inoko H, Ombrello MJ, Satorius CL, Maskeri B, Mullikin JC, Sun HW, Gutierrez-Cruz G, Kim Y, Wilson AF, Kastner DL, Gül A, Remmers EF. Targeted resequencing implicates the familial Mediterranean fever gene MEFV and the toll-like receptor 4 gene TLR4 in Behçet disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 14; 110(20):8134-9.
- 16) Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Miyagi R, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease in Japan: a study of 43 patients. *Rheumatol Int.* 2013 Aug 10.
- 17) Hisamatsu T, Ueno F, Matsumoto T, Kobayashi K, Koganei K, Kunisaki R, Hirai F, Nagahori M, Matsushita M, Kobayashi K, Kishimoto M, Takeno M, Tanaka M, Inoue N, Hibi T. The 2nd edition of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behçet's disease: indication of anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibodies. *J Gastroenterol.* 2013
- 18) Chiba Y, Katsuse O, Fujishiro H, Kamada A, Saito T, Ikura T, Takahashi Y, Kunii M, Takeno M, Hirayasu Y. Lymphopenia Helps Early Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus for Patients With Psychosis as an Initial Symptom. *Psychosomatics.* 2013: S 0033-3182 (13)
- 19) Yoshimi R, Hama M, Minegishi K, Kishimoto D, Watanabe T, Kamiyama R, Kirino Y, Asami Y, Ihata A, Tsunoda S, Ueda A, Takeno M, Ishigatsubo Y. Ultrasonography predicts achievement of Boolean remission after DAS 28-based clinical remission of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2013 (in press)
- 20) Lennikov A, Alekberova Z, Goloeva R, Kitaichi N, Denisov L, Namba K, Takeno M, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Nasonov E, Ishida S, Ohno S. Single center study on ethnic and clinical features of Behçet's disease in Moscow, Russia. *Clin Rheumatol.* 2013 in press
- 21) 岳野光洋、石ヶ坪良明. TNF阻害薬(ベーチェット病および血管炎症候群). *リウマチ科* 45(1):41-47, 2011
- 22) 岳野光洋、石ヶ坪良明. 腸管ベーチェット病に対するサイトカイン療法の基礎研究 *胃と腸* 46(7):1073-1080, 2011
- 23) 岳野光洋、石ヶ坪良明. 【膠原病の実地診療 プライマリケアと難治性病態の克服】 治療/実地医家のための最新の治療 新しいベーチェット病の治療のガイドラインとその使い方. *Medical Practice* 28(7): 1281-1285, 2011
- 24) 岳野光洋、石ヶ坪良明. Behçet 病の病態と単球・好中球 炎症と免疫 *19(5): 487-490, 2011*

- 25) 岳野光洋. 【早期関節リウマチ治療を考える】 生物学的製剤の副作用対策. Progress in Medicine 33(9):1941-1945, 2013
- 26) 岳野光洋、石ヶ坪良明. 【RA 診療におけるエビデンス-ガイドライン、推奨、提言など】 EULAR ベーチェット病診療 recommendation(解説/特集). リウマチ科 48(1):75-79, 2012
- 27) 岳野光洋、水木信久、石ヶ坪良明. ベーチェット病の免疫異常と治療の進歩(総説). 日本脊椎関節炎学会誌 4(1): 13-18, 2012
2. 学会発表
- 1) Terauchi K, Takeno M, Uehara T, Ueda A, Mizuki N, Shibuya E, Ishigatsubo Y. Treatment with Infliximab is Effective and Safe in BD Patients with Uveitis. American College of Rheumatology 75 th ACR, Chicago, 2011, 11.
- 2) Terauchi K, Takeno M, Shibuya E, Mizuki N, Ishigatsubo Y. Infliximab therapy is effective and safety for uveitis in Behcet's disease. 15<sup>th</sup> ICORD, Tokyo, Japan, 2012. 2
- 3) Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Evolution of clinical manifestations in patients with Behçet's disease. ICORD 2012, Tokyo, Japan, 2012 2/5
- 4) Suda A, Ideguchi H, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Neurological manifestations of Japanese patients with Behçet's disease. ICORD 2012, Tokyo, Japan, 2012 2/5
- 5) Watanabe R, Takeno M, Nagahori M, Kurosawa M, Uehara R, Nagai M, Saito K, Ishigatsubo Y. The retrospective study of infliximab therapy for intestinal Behçet's disease in Japan. ICORD 2012, Tokyo, Japan, 2012 2/5
- 6) Ideguchi H, Suda A, Watanabe R, Kuwana M, Kikuchi H, Nagafuchi H, Saito K, Hirohata S, Takeno M, Ishigatsubo Y. Clinical features of Vasculo- Behçet's disease in Japan 15 th International Conference on Behçet's Disease, Yokohama, Japan 2012. 7/13-15
- 7) Terauchi K, Takeno M, Shibuya E, Mizuki N, Ishigatsubo Y. Infliximab therapy for uveitis in Behçet's disease. 15 th International Conference on Behçet's Disease, Yokohama, Japan 2012. 7/13-15
- 8) Watanabe R, Takeno M, Nagahori M, Kurosawa M, Uehara R, Nagai M, Ishigatsubo Y. The efficacy of Infliximab therapy for intestinal Behcet's disease -The retrospective study in Japan-. 15 th International Conference on Behçet's Disease, Yokohama, Japan 2012. 7/13-15
- 9) Watanabe R, Takeno M, Ueda A, Ihata A, Yoshimi R, Obata M, Ishigatsubo. Y. Favorable responses to Infliximab after endovascular intervention in a Behcet's disease patient with inflammatory aneurysm in subclavian artery. 15 th International Conference on Behçet's Disease, Yokohama, Japan 2012. 7/13-15
- 10) Takeno M. Assessment of the disease

- (Epidemiology). Overview. 15<sup>th</sup> International Conference on Behçet's Disease, Yokohama, Japan 2012. 7/13-15
- 11) Remmers EF, Kirino Y, G Bertias G, Ombrello MJ, Wood G, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Kastner DL, Gül A. New Behçet's loci and gene-gene interactions. *Autoinflammation* 2013, Lausanne, Switzerland, 2013, 6
  - 12) Ombrello MJ, Kirino Y, de Bakker P, Cosan F, Kastner DL, Gul A, EF Remmers EF. MHC complexity in Behçet's disease. *Autoinflammation* 2013, Lausanne, Switzerland, 2013, 6.
  - 13) Takeno M Ideguchi H, Suda A, Watanabe R, Kikuchi H, H. Nagafuchi H, Kuwana M, Saito K, Hirohata S, Ishigatsubo Y. Clinical features of Japanese patients with vasculo- Behçet's disease: A multicentric study by Behçet's Disease Research Committee, MHLW. 14<sup>th</sup> Annual European Congress of Rheumatology, 2013 A scientific meeting, Madrid, 2013, 6.
  - 14) Takeno M, Terauchi K, Kirino H, Yoshimi R, Ueda A, Mizuki N, Shibuya E, Ishigatsubo Y. Immunogenicity of infliximab modulates efficacy and safety in Behçet's disease patients with uveitis. 78<sup>th</sup> American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, San Diego, 2013, 11.
  - 15) Takeuchi M, Mizuki N, Meguro A, Ombrello MJ, Satorius C, Kirino Y, Kawagoe T, Ustek D, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Ohno S, Ueda A, Ishigatsubo Y, Gül A, Kastner DL, Remmers EF. High density genotyping of immune-related disease genes identifies 7 new susceptibility loci for Behçet's disease. 78<sup>th</sup> American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, San Diego, USA, 2013, 10.
  - 16) Ombrello MJ, Kirino Y, de Bakker P, Gul A, Remmers EF, Kastner DL. Major histocompatibility complex class I molecules contribute to Behçet's disease risk through both innate and adaptive immune interactions. 78<sup>th</sup> American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, San Diego, USA, 2013, 10.
  - 17) Kirino Y, Zhou Q, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Kim Y, Kastner DL, Gül A, Remmers EF. TLR4 and MEFV variants are Behçet's risk factors. *Autoinflammation* 2013, Lausanne, Switzerland, 2013, 6.
- 国内学会
- 1) 岳野光洋、水木信久、石ヶ坪良明. ベーチェット病の免疫異常と治療の進歩. 第21回日本脊椎関節炎学会. 岡山, 2011年9月
  - 2) 岳野光洋. ベーチェット病の免疫異常と治療. 第4回基礎と臨床を結ぶ分子病態研究会. 東京, 2011年10月
  - 3) 岳野光洋. ベーチェット病の臨床と治療の進歩. 日本リウマチ財団 平成23年度石川地区リウマチ教育研修会. 金沢, 2011年10月



- 4) 寺内佳余、岳野光洋、石ヶ坪良明 他  
ベーチェット病の眼病変に対するインフリキシマブ投与の有効性と安全性 第56回 日本リウマチ学会 2012年4月26日～28日
- 5) 渡邊玲光、岳野光洋、石ヶ坪良明 他  
血管ベーチェット病の臨床実態：厚労省ベーチェット病班 多施設共同研究 第56回 日本リウマチ学会 2012年4月26日～28日
- 6) 岳野光洋、菊地弘敏、石ヶ坪良明 他  
腸管ベーチェット病ガイドラインの改定案. 第56回 日本リウマチ学会 2012年4月26日～28日
- 7) 出口治子、岳野光洋、石ヶ坪良明 他  
ベーチェット病患者消化器病変の解析. 第56回 日本リウマチ学会 2012年4月26日～28日
- 8) 岳野 光洋、寺内 佳余、石ヶ坪 良明.  
他 ベーチェット病に対する抗 TNF 抗体治療の有効性と問題点 第33回 日本 2012年7月5日
- 9) 岳野 光洋. 治療からみたベーチェット病の免疫異常. 第5回自己炎症研究会.平成24年7月6日
- 10) 岳野光洋, 寺内佳余, 渡邊玲光, 上原武晃, 吉見竜介, 澁谷悦子, 水木信久, 石ヶ坪良明 ベーチェット病ぶどう膜炎に対する抗 TNF 抗体の効果減弱とその対策 第27回日本臨床リウマチ学会 2012年11月23日～11月24日 神戸
- 11) 岳野光洋、寺内佳余、渡邊玲光、上原武晃、吉見竜介、上田敦久、澁谷悦子、水木信久、石ヶ坪良明. ベーチェット病ぶどう膜炎に対するインフリキシマブ治療効果減弱時の薬理動態とその対策 第57回 日本リウマチ学会 京都、2013年4月
- 12) 岳野光洋、出口治子、須田昭子、渡邊玲光、桑名正隆、沢田哲治、菊地弘敏、永渕裕子、廣畑俊成、齋藤和義、石ヶ坪良明. 血管型ベーチェット病診療ガイドライン作成に向けて. 第57回 日本リウマチ学会 京都、2013年4月
- 13) Kirino Y, Zhou Q, Ishigatsubo Y, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Sacli SF, Erer B, Emrence Z, Cakar A, Ustek D, Ueda A, Takeno M, Kim Y, Gül A, Kastner DL, Remmers EF. ベーチェット病を標的化した大規模再シークエンスにより示唆されたベーチェット病の発症における自然免疫の関与. 第57回日本リウマチ学会総会,京都,2013年4月.
- H.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
- 1.特許取得
  - 2.実用新案登録
  - 3.その他
- 特になし

表 1. 血管型ベーチェット病診療ガイドライン ステートメント原案 (2013.01.19)

ステートメント案		平均評点	標準偏差	
本ガイドラインの目的	ベーチェット病における大血管病変はしばしば致死的な経過をとり、予後を規定する本症の重要な臓器病変である。本ガイドラインは文献および厚生労働省ベーチェット病に関する研究班での血管型患者解析にもとづき我国の実情にあった診療指針を策定することを目的とする。	8.60	0.70	
<b>I. 疾患概念と疫学</b>				
1) 疾患定義	全型の基準を満たし、臨床的、画像的、病理学的に大動脈、小動脈、大小静脈に病変が確認される場合を血管型と定義する。 診断基準に基づき、表在性血栓性静脈炎は皮膚症状ととらえる。しかし、この病変が存在する場合は、深部血管病変の頻度も高いことは念頭に置いておく。	7.64	1.36	
2) 疫学	本邦での疫学研究、臨床研究(対象ベーチェット病患者数277~3316例)に基づく血管型の発症頻度は6.3-15.3%である。重症型、特に肺動脈瘤は若年男性に多く、女性には稀である。	7.73	0.90	
	本研究班検討では、血管病変の分布は静脈系71.4%(血栓68.6%)、動脈病変(動脈瘤19.0%、閉塞12.4%)、肺病変24.8%(肺塞栓19.0%、動脈瘤7.6%)、心病変6.6%の分布で、諸外国の報告ともおおむね一致している。複数の血管病変が併存することがあり、動脈、特に肺動脈病変は静脈病変を伴うことが多いとされる。	7.64	1.21	
	肺動脈瘤からの出血、動脈瘤破裂、心病変はしばしば致死的となりうる。 少数例ながら血管病変で初発する例もあるとされるが、発症時の診断は困難である。かかる患者への本ガイドラインステートメントの適用は慎重にすべきである。	8.09	0.83	
3) 病理所見・発症機序	a. 静脈系	静脈壁の炎症を伴う閉塞性炎症性血栓形成で、血管壁に強固に付着し、血栓をきたすことは少ない。	7.27	1.35
	b. 動脈系	初期には動脈壁中膜から外膜、特にvasa vasorumに好中球、リンパ球が浸潤し、内膜には浸潤細胞は少ない。慢性期には中膜が破壊され、外膜からその周囲に線維化が生じる。vasa vasorumの閉塞が動脈壁の壊死を惹起し、仮性または嚢状動脈瘤の形成に至る。	7.73	0.90
	c. 肺血管系	肺動脈のvasa vasorumに単核細胞を主体とした炎症細胞浸潤が見られる。肺血管血栓症は血管壁の炎症により in situ で形成された血栓症であり、合併する静脈系血栓からの塞栓は少ないとされている。	7.36	1.12
<b>II. 臨床症状と診断</b>				
1) 臨床症状	いずれの血管病変に関しても解剖学的に多発すること経過中に再発することを念頭に一つの病変を見つけた場合には合併病変を検索すべきである。	8.27	0.90	
	a. 静脈系	深部静脈血栓は下腿に好発するが、上大静脈、下大静脈、肝静脈、脳静脈洞にも生じる。血栓部より末梢の浮腫、側副血行路による表在性の怒張、皮膚潰瘍の形成などが見られる。上大静脈症候群、下大静脈症候群、Budd-Chirari症候群の原因となる。脳静脈洞血栓は神経型の非実質型に分類されるが、日本での頻度は少ない。	6.27	2.20
	b. 動脈系	発熱、倦怠感などの全身症状とともに障害血管病変に応じた多彩な症状が出現しうる。閉塞性動脈病変は無症候性のこともあるが、支配領域のさまざまな虚血症状が生じる。動脈瘤は腹部大動脈をはじめ比較的大型の動脈および肺動脈に好発する。末梢動脈の動脈瘤は有痛性の拍動性腫瘍として体外から触れる場合もあり、診断につながるが、腹腔内病変の場合は無症候性に増大し、致死破裂に至る場合もある。	8.20	0.63
	c. 肺血管病変	肺動脈瘤は喀血をきたし、致命的になるほか、胸痛、咳、呼吸困難などの呼吸器症状をともうことがある。また、下肢をはじめとした静脈血栓の合併も多いが、肺塞栓は少ないとされている。結節病変、空洞病変、器質性肺炎の像をとることもある。	6.73	1.35
	d. 心病変	稀ではあるが、弁膜病変(特に大動脈弁閉鎖不全)、心筋線維症、冠動脈血管炎、心内血栓症、心電図異常(QTd延長)などが報告されている。	7.36	1.43
2) 画像所見	血管型病変の局在診断には、動静脈血管造影、造影CT、三次元CT、MRI/MRA、超音波エコー、肺血流シンチなどが有用である。また、PET/CTは病変局在とともに炎症の活動性の情報も得られる。	7.45	1.29	
	a. 静脈系	静脈造影、超音波エコー、造影CT、MRAが有用である。	7.64	1.75
	b. 動脈系	動脈血管造影(DSA)、造影CT、三次元CT、MRI/MRA、超音波エコーなどが有用である。ただし、動脈の直接穿刺は穿刺部動脈瘤を惹起する危険があるので、血管内療法目的以外では避けるべきである。	6.10	2.47
	c. 肺血管系	Spiral CT、三次元CT、MRA、PET/CT、FDG-PET/CT、肺血流シンチなどが有用である。	7.64	1.12
	d. 心病変	超音波エコー、心・冠動脈血管造影、MRI、心筋シンチグラムなどで質的診断とともに機能的な評価を行う。	8.00	0.77
3) 検査所見	a. 血液検査	質的診断に有用な血液検査はないが、血沈、CRPなどの炎症所見は疾患活動性のマーカーとなるが、特異的なものはない。また、血栓マーカーであるD-dimer、血栓制御にかかわるProtein S、Protein C、血管内皮細胞マーカーのvWF、TMなどの有用性を示すエビデンスはまだ確立されていない。	6.91	1.22
	b. 遺伝因子	血管型に特徴的な遺伝素因は同定されていない。	7.73	0.79

表1 続き

4) 鑑別診断	a. 静脈系	特発性静脈血栓症ほか、凝固異常 (Protein C欠損症、Protein S欠損症など)、抗リン脂質抗体症候群、手術侵襲、悪性腫瘍、局所圧迫など、他の原因による血栓症を除外する必要がある。	7.27	2.45
	b. 動脈系	高安病。胸腔内病変が主体で、疫学的にも若い女性が多い。病理学的にも動脈壁全層におよぶ肉芽腫性病変が特徴である。	4.91	2.17
	c. 肺血管系	喀血きたす肺結核をはじめ、特に免疫抑制療法施行中においては感染症を鑑別診断の念頭に置く。静脈血栓症が多いことから肺塞栓を考えやすいが、実際にはin situの肺血栓である。	6.50	2.37
8) 活動性評価		臨床症状、画像診断、検査所見より総合的に評価する。	7.18	1.83
III. 治療				
1) 治療目標		致命的となりうる動脈瘤破裂、肺血管よりの出血を回避する。	7.67	1.03
2) 薬物療法	a. 免疫抑制療法	ステロイド、免疫抑制療法 (の使用は予後の改善に寄与することが示されており、早期より積極的に使用すべきである。	7.20	1.48
	i)	動脈瘤、肺動脈瘤に対しては高用量のステロイド、免疫抑制剤を積極的に使用する。一例として、メチルプレドニゾンパルス療法 (mPSL 1,000 mg 3日間) 後、PSL 1mg/kg/日とし、シクロホスファミド的間歇的静注療法 (500mg/m <sup>2</sup> /月 12回以後2か月間隔) を併用の上で、PSLを減量する。2年後以降は、治療反応性に依じて、治療中止、あるいはアザチオプリンで維持療法を行う。	6.45	1.44
	ii)	心臓病には免疫抑制薬、コルヒチン、抗凝固療法の有用性が示されている。	7.30	1.25
	b. 生物学的治療・その他	症例報告レベルで有効例が散見され、新たなオプション治療として期待される。	7.55	0.93
	c. 抗凝固療法	致命的な喀血につながる可能性がある肺病変合併症例、特に肺動脈瘤が存在する時の使用には慎重を期すべきである。ただし、本邦では抗凝固療法による肺喀血誘発の報告は多くない。心内血栓症、心筋梗塞例、脳静脈洞血栓症には抗凝固療法の併用が有用であったとする報告が見られる。	6.27	1.56
3) 外科的手術		手術に伴う吻合部動脈瘤形成をはじめ、術後合併症、再発が少なくないことを考慮し、炎症急性期の手術は可能な限り回避するのが望ましい。しかし、動脈瘤の切迫破裂、血管病変による出血の場合は救命的緊急手術の適応となる。また、多少なりとも待機できる場合は、術前・術後の免疫抑制療法の併用が推奨される。	6.75	1.16
	a 動脈瘤、動脈閉塞	動脈瘤、動脈閉塞にはpolytetrafluoroethylene (PTFE) grafts の有効性が報告されている。	4.63	0.92
	b 弁膜病変	大動脈弁閉鎖不全に対する弁置換術では高率に弁の離脱がみられるので、'subannular ring reinforcement technique'、大動脈根置換術 (Bentall > Cabrol) を検討する。	4.50	0.84
4) 血管内治療		外科的手術に代替しうる可能性があるが、この際にも術後にステント起始部よりの動脈瘤の再発例が報告されており、術前よりの免疫抑制療法を開始が推奨される。肺動脈瘤は多発することが多く、手術成績もよくないので、緊急止血時には血管内塞栓術を考慮するが、十分なエビデンスはない。	7.22	1.39
5) 再発・再燃の対応		術後の再発・再燃、グラフトの閉塞予防には免疫抑制療法・抗凝固療法が有効との報告がある。	7.50	1.27
6) 併存病変の治療		眼病変をはじめとした併存病変に対する治療を診療科間で連携する。	8.18	0.87
			7.16	1.31

表2 血管型ベーチェット病診療ガイドライン ステートメント案 (2014.02.23)

## 本ガイドラインの目的

ベーチェット病における大血管病変はしばしば致命的な経過をとり、予後を規定する本症の重要な臓器病変である。本ガイドラインは文献および厚生労働省ベーチェット病に関する研究班での血管型患者解析にもとづき我国の実情にあった診療指針を策定することを目的とする。

## I. 疾患概念と疫学

### 1) 疾患定義

厚生労働省ベーチェット病診断基準(2003年)における血管型の定義に従う。すなわち、完全型あるいは不全型の基準を満たし、臨床的、画像的に大動脈、小動脈、大小静脈に病変が確認される場合を血管型と定義する。

診断基準に基づき、表在性血栓性静脈炎は皮膚症状ととらえる。しかし、この病変が存在する場合は、深部血管病変の頻度も高いことは念頭に置いておく。血管病変よりベーチェット病が疑われても、診断基準上の疑い例の診療に関して、鑑別診断を含む診断の項目以外のステートメントは参考程度にとどまる。

### 2) 疫学

本邦での疫学研究、臨床研究(対象ベーチェット病患者数277~3316例)に基づく血管型の発症頻度は6.3-15.3%である。重症型、特に肺動脈瘤(研究班血管型症例の2%、本邦BD患者の推定頻度は0.2%程度)は若年男性に多く、女性には稀である。

本研究班における血管型症例105例の検討では、血管病変の分布は静脈系71.4%(血栓68.6%)、動脈病変(動脈瘤19.0%、閉塞12.4%)、肺病変24.8%(肺塞栓19.0%、動脈瘤7.6%)、心病変6.7%の分布で、諸外国の報告ともおおむね一致している。複数の血管病変が併存することがあり、動脈、特に肺動脈病変は静脈病変を伴うことが多いとされる。

肺動脈瘤からの出血、動脈瘤破裂、心病変はしばしば致命的となりうる。

本研究班の血管型105症例の検討では、ベーチェット病診断確定により血管病変発症までの期間は7.1年±7.9年であり、診断確定時に血管病変を有する例が27例(25.7%)、血管病変がベーチェット病の診断に先行した例は2例(1.9%)であった。

### 3) 病理所見・発症機序

- a. 静脈系：静脈壁の炎症を伴う閉塞性炎症性血栓形成である。
- b. 動脈系：初期には動脈壁中膜から外膜、特に vasa vasorum に好中球、リンパ球が浸潤し、内膜には浸潤細胞は少ない。慢性期には中膜が破壊され、外膜からその周囲に線維化が生じる。vasa vasorum の閉塞が動脈壁の壊死を惹起し、仮性または嚢状動脈瘤の形成に至る。
- c. 肺血管系：肺動脈の vasa vasorum に単核細胞を主体とした炎症細胞浸潤が見られる。肺血管血栓症は血管壁の炎症により in situ で形成された血栓症であり、合併する静脈系血栓からの塞栓は少ないとされるが、異論もある。

## II. 臨床症状と診断

### 1) 臨床症状

いずれの血管病変に関しても解剖学的に多発すること経過中に再発することを念頭に一つの病変を見つけた場合には合併病変を検索すべきである。本研究班の検討では、複数の血管病変を有する例が46.7%、経過中の再発が24.8%に見られた。